

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-1-55-59>  
УДК 543.4



Оригинальная статья/Research article

## Идентификация нестероидных противовоспалительных средств методом цифровой цветометрии с применением способа главных компонент

А. А. Чапленко<sup>1,2</sup>, О. В. Моногарова<sup>1\*</sup>, К. В. Осолок<sup>1</sup>

1 – ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова» (МГУ имени М. В. Ломоносова), химический факультет, кафедра аналитической химии. 119991, Россия, г. Москва, Ленинские горы, ГСП-1, д. 1, стр. 3

2 – ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, 123182, Россия, г. Москва, ул. Шуйкинская, д. 6

\*Контактное лицо: Моногарова Оксана Викторовна. E-mail: o\_monogarova@mail.ru

Статья получена: 20.12.2019. Статья принята к печати: 03.02.2020

### Резюме

**Введение.** Цифровая цветометрия – один из доступных и простых методов, которые можно применять для экспрессного выявления недоброкачественных лекарственных средств. Главным ограничением метода является его недостаточная селективность. Для повышения селективности предложено использование молекулярных сенсоров – веществ, изменяющих окраску при физико-химическом взаимодействии с аналитом. Цифровой цветометрический анализ с использованием набора сенсоров, позволяет получить большой объем информации об образце, однако такое значительное число данных довольно сложно интерпретировать и использовать для экспрессной оценки состава препарата. Кроме того, применение большого набора сенсоров существенно увеличивает уровень информационного шума. Для уменьшения влияния шумовой составляющей, а также для сокращения размерности данных целесообразно применение хемометрических алгоритмов, в частности, метода главных компонент (principal component analysis, PCA). Показано, что использование PCA позволит заменить 24 значения светлот цветных каналов 2-3 численными величинами главных компонент без потери аналитической информации.

**Цель.** Цель исследования – разработка нового способа идентификации нестероидных противовоспалительных средств методом мультисенсорной цифровой цветометрии с использованием способа главных компонент.

**Материалы и методы.** Анализ проводили в прозрачных 96-луночных планшетах из полипропилена с плоским дном (*Thermo Fischer Scientific*, США, кат. № 430341). В лунки планшета последовательно вносили по 100 мкл соответствующего сенсора и по 100 мкл спиртовых растворов субстанций нестероидного противовоспалительного средства. В отдельный ряд лунок для сравнения вносили растворы сенсоров без добавления растворов субстанции (интактные лунки). После добавления растворов субстанции планшет заклеивали пленкой, встряхивали на планшетном шейкере *PST-100HL* (BioSan, Латвия) в течение 5 минут и оставляли на 20 минут для завершения протекания реакций. Для получения растровых изображений применяли офисный планшетный сканер *Epson Perfection 1670* (CCD-матрица) со съемной крышкой. В качестве аналитического сигнала использовали разность светлот цветовых каналов между лункой с аналитом и интактной лункой. Полученные цифровые изображения ячеек обрабатывали в программе *ImageJ* с использованием цветовой модели *RGB 24 bit* (8 бит на канал).

**Результаты и обсуждение.** Показано, что использование хемометрических алгоритмов для обработки результатов мультисенсорного цветометрического анализа позволяет задействовать в получении аналитической информации весь массив данных, а не только значения светлот отдельных каналов некоторых сенсоров. Метод главных компонент позволяет одновременно избавиться от шумовой составляющей цветометрического сигнала и выделить наиболее чувствительные для данного образца сенсоры. Адекватность предложенного комбинированного подхода подтверждена при идентификации действующих веществ в 5 препаратах группы нестероидных противовоспалительных средств.

**Заключение.** Предложенный в настоящей работе подход можно с успехом применять в качестве экспрессного и доступного способа оценки подлинности препаратов группы нестероидных противовоспалительных средств.

**Ключевые слова:** цифровая цветометрия, метод главных компонент, салициловая кислота, ацетилсалициловая кислота, парацетамол, ибупрофен, ацеклофенак.

**Конфликт интересов:** конфликта интересов нет.

**Вклад авторов.** А. А. Чапленко самостоятельно выполнил эксперимент, математически обработал полученные данные и подготовил структуру статьи. О. В. Моногарова принимала основное участие в написании текста и оформлении статьи, в создании иллюстративного материала. К. В. Осолок предоставил полезные рекомендации по обработке результатов анализа с использованием хемометрических алгоритмов, редактировал текст статьи. Все авторы принимали активное участие в обсуждении результатов исследования.

**Для цитирования:** Чапленко А. А., Моногарова О. В., Осолок К. В. Идентификация нестероидных противовоспалительных средств методом цифровой цветометрии с применением способа главных компонент. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2020; 9(1): 55–59.

## Digital Colorimetry of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs: Identification Using Principal Component Method

Alexander A. Chaplenko<sup>1,2</sup>, Oksana V. Monogarova<sup>1\*</sup>, Kirill V. Oskolok<sup>1</sup>

1 – Lomonosov Moscow State University, Department of Chemistry, Division of Analytical Chemistry, 1/3, GSP-1, Leninskie gory, Moscow, 119991, Russia

2 – Federal State Budgetary Institution «Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 6, Schukinskaya str., Moscow, 123182, Russia

\*Corresponding author: Oksana V. Monogarova. E-mail: o\_monogarova@mail.ru

Received: 20.12.2019. Accepted: 03.02.2020

### Abstract

**Introduction.** Digital colorimetry is one of the available and simple methods that can be used for the rapid detection of low-quality drugs. The main limitation of the method is its lack of selectivity. To increase the selectivity, the use of molecular sensors is proposed. Molecular sensors are substances that change color during physicochemical interaction with the analyte. Digital colorimetric analysis using a set of sensors allows one to

© Чапленко А. А., Моногарова О. В., Осолок К. В., 2020

© Chaplenko A. A., Monogarova O. V., Oskolok K. V., 2020

obtain a large amount of information about the sample, however, such a significant amount of data is rather difficult to interpret and use for rapid assessment of the composition of the drug. In addition, the use of a large set of sensors significantly increases the level of information noise. To reduce the influence of the noise component, as well as to reduce the dimensionality of the data, it is advisable to use chemometric algorithms, in particular, the method of principal components (principal component analysis, PCA). It is shown that the using of PCA will make it possible to replace 24 values of the luminosity of color channels with 2-3 numerical values of the main components without loss of analytical information.

**Aim.** Aim of our investigation is the development of a new approach to identifying non-steroidal anti-inflammatory drugs using multisensory digital colorimetry by the principal component method.

**Materials and methods.** The analysis was performed in 96-well transparent polypropylene plates with flat bottom (*Thermo Fischer Scientific*, USA, № 430341). 100 µl of the corresponding sensor and 100 µl of alcohol solutions of non-steroidal anti-inflammatory substance sub-stances were consistently added to the wells of the plate. Sensor solutions were added to a separate row of wells for comparison without adding substance solutions (intact wells). After adding solutions of the substance, the plate was sealed with a film, shaken on a *PST-100HL* plate shaker (*BioSan*, Latvia) for 5 minutes and left for 20 minutes to complete the reaction. To obtain raster images an *Epson Perfection 1670* office flatbed scanner (CCD matrix) with a removable cover was used. The difference in the lightness of the color channels between the analyte well and the intact well was used as an analytical signal. The obtained digital images of the cells were processed in the *ImageJ* program using the *RGB 24 bit* color model (8 bits per channel).

**Results and discussion.** It is shown that the use of chemometric algorithms for processing the results of multisensor colorimetric analysis allows to use the entire data array in obtaining analytical information, and not just the lightness values of individual channels of some sensors. The method of principal components allows you to simultaneously get rid of the noise component of the colorimetric signal and highlight the most sensitive sensors for this sample. The adequacy of the proposed combined approach is confirmed by the identification of active sub-stances in 5 drugs of the group of non-steroidal anti-inflammatory drugs.

**Conclusion.** The approach proposed in this work can be successfully applied as an express and available way to assess the authenticity of medications of the group of non-steroidal anti-inflammatory drugs.

**Keywords:** digital colorimetry, principal component method, salicylic acid, acetylsalicylic acid, paracetamol, ibuprofen, aceclofenac.

**Conflict of interest:** no conflict of interest.

**Contribution of the authors.** Alexander A. Chaplenko independently performed the experiment, mathematically processed the data obtained and prepared the structure of the article. Oksana V. Monogarova participated in the writing of the text and the design of the article, the creation of illustrative material. Kirill V. Oskolok provided useful recommendations for processing analysis results using chemometric algorithms, edited the text of the article. All authors took an active part in the discussion of the results of the study.

**For citation:** Chaplenko A. A., Monogarova O. V., Oskolok K. V. Digital colorimetry of non-steroidal anti-inflammatory drugs: identification using principal component method. *Drug development & registration*. 2020; 9(1): 55–59.

## ВВЕДЕНИЕ

Химическая цветометрия – один из доступных и простых методов, который можно применять для экспрессного выявления недоброкачественных лекарственных средств [1]. В фармацевтическом анализе этот метод также широко применяют для определения биологически активных веществ и лекарственных средств как по их собственной окраске, так и по окраске продуктов цветных реакций, используемых в фармакопейных тестах [2], для определения белизны порошков и таблеток [2], при анализе лекарственного растительного сырья [3, 4] и т. п.

Появление и широкое распространение в последние 20 лет доступных цифровых гаджетов (планшетных сканеров, цифровых фотокамер и др.) привело к появлению нового направления, сочетающего преимущества инструментальной цветометрии (высокую чувствительность и точность) с предельно низкой стоимостью и технической простотой визуальной цветометрии. Речь идёт о методе цифровой цветометрии на основе доступной бытовой и офисной техники. Эти устройства не относятся к специализированным средствам измерения, они доступны, имеют невысокую стоимость [5, 6]. К достоинствам указанного метода также следует отнести простоту, экспрессность, достаточно высокую чувствительность и точность, возможность проведения не только полуколичественного, но и количественного анализа [5, 6].

Несмотря на очевидные преимущества, цветометрический метод имеет некоторые ограничения, к главным из которых следует отнести низкую селективность [7]. Для повышения селективности метода предложено использование молекулярных сенсоров [8, 9]. В качестве сенсоров целесообразно применять ячейку из нескольких хромогенных агентов, в которой одновременно можно провести серию аналитических реакций. Метод мультисенсорной цветометрии [10] основан на получении окрашенных продуктов взаимодействия аналита с молекулярными сенсорами, извлечении информации об их цветовых характеристиках и последующем преобразовании в дискретный «штрих-код» вещества, который можно использовать для фармацевтического анализа [11].

Цифровой цветометрический анализ с использованием набора сенсоров, позволяет получить большой объём информации об образце, однако такое значительное число данных довольно сложно интерпретировать и использовать для экспрессной оценки состава препарата. Ранее нами был предложен вариант сокращения массива данных до бинарного «штрих-кода», каждый бит которого соответствует определённому цветовому каналу (*R*, *G* или *B*) одного из восьми сенсоров [11]. Способ обработки информации подобран таким образом, чтобы обеспечить наилучшую воспроизводимость и уникальность кода.

Однако при его формировании не учитывается, что данные, полученные от различных сенсоров, несут не одинаковую информационную нагрузку, кроме того, порог «0/1» выбран искусственно для данного конкретного набора лекарств и при анализе других препаратов его применение может быть некорректным.

Данные, полученные при анализе образцов методом мультисенсорной цифровой цветометрии, можно представить в виде своеобразного «цветометрического спектра» – зависимости разности светлот от номеров соответствующих цветовых каналов и молекулярных сенсоров (рисунок 1).

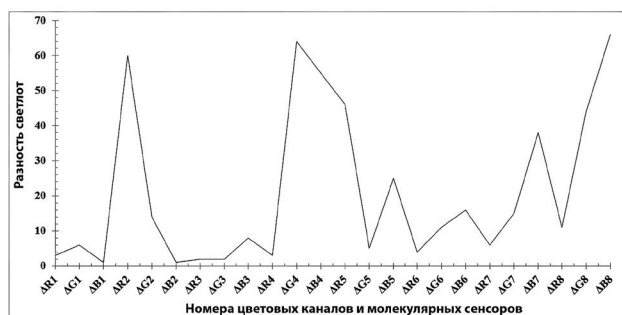


Рисунок 1. «Цветометрический спектр» парацетамола

Figure 1. «Colorimetric spectrum» of paracetamol

Установление качественного состава и, в целом, подлинности лекарственного средства можно провести при сравнении формы и положения максимумов «спектра». Недостатком этого подхода является сложность формализации критериев подлинности препарата, поскольку сходство формы спектра является субъективным показателем, особенно учитывая значительную шумовую составляющую спектра (связанную с методологическими ограничениями способа). Для уменьшения влияния уровня шума, а также для сокращения размерности данных целесообразно применение хемометрических алгоритмов, в частности, метода главных компонент (principal component analysis, PCA). Использование PCA позволит заменить 24 значения светлот цветных каналов 2-3 численными величинами главных компонент без потери аналитической информации.

**Целью настоящего исследования** является разработка нового способа идентификации нестероидных противовоспалительных средств методом мультисенсорной цифровой цветометрии с использованием способа главных компонент.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для реализации предложенного подхода использовали фармацевтические субстанции салициловой кислоты (АО «Усолье-Сибирский химфармзавод», Россия, серия 10317, срок годности до 04.2022), ацетилсалициловой кислоты («Shandong Xinhua Pharmaceutical», Китай, серия 61209005, срок годности 07.2020),

парацетамола («Farmson Pharmaceuticals Guj. Pvt. Ltd.», Индия, серия FP-171677, срок годности 07.2022), ибупрофена («BASF Corporation», США, серия IB1Z0839, срок годности 07.2021) и ацеклофенака («Amoli Organics», Индия, серия ACE/1708/0060A, срок годности 07.2022).

В качестве молекулярных сенсоров применяли:  $C_1$  – 96 % (v/v) водный раствор этанола х.ч. (ООО «Евротрейд», Россия);  $C_2$  – 1 мМ спиртовой раствор антрахинонового зеленого ч.д.а. (Supelco, Тайвань, кат. № 88996);  $C_3$  – 0,2 % водный раствор 3-метилбензотиазолионгидразона (MBTH) ч.д.а. (Merck, Германия, кат. № L499765);  $C_4$  – 0,2 % водный раствор метилоранжа ч.д.а. (Supelco, Тайвань, кат. № 1013220025);  $C_5$  – 1 мМ спиртовой раствор сульфородамина В х.ч. (Sigma-Aldrich, США, кат. № S9012);  $C_6$  – 1 мМ спиртовой раствор 1-гидроксипирена ч.д.а. (Sigma-Aldrich, США, кат. № 361518);  $C_7$  – 1 мМ спиртовой раствор красного очаровательного АС ч.д.а. (Supelco, Тайвань, кат. № 38213);  $C_8$  – 1 мМ водный раствор  $FeCl_3$  х.ч. (АО «Ленреактив», Россия, кат. № 373266).

Анализ проводили в прозрачных планшетах из полипропилена с плоским дном, объем лунки – 350 мкл (Thermo Fischer Scientific, США, кат. № 430341). В лунки планшета последовательно вносили по 100 мкл соответствующего сенсора и по 100 мкл спиртовых растворов субстанции салициловой кислоты, ацетилсалициловой кислоты, парацетамола, ибупрофена и ацеклофенака. В отдельный ряд лунок для сравнения вносили растворы сенсоров без добавления растворов субстанции (интактные лунки). После добавления растворов субстанции планшет заклеивали пленкой, встряхивали на планшетном шейкере *PST-100HL* (BioSan, Латвия) в течение 5 минут и оставляли на 20 минут для завершения протекания реакций.

Для получения растровых изображений применяли офисный планшетный сканер *Epson Perfection 1670* (CCD-матрица) со съемной крышкой. Сканирование планшета с образцами проводили с применением программы *Epson Scan* в режиме «Professional mode», разрешение 600 dpi, глубина цвета 24 bit. Параметры «Color restoration», «Unsharp mask filter» и «Descreening filter» – отключены. Для выполнения цифрового цветометрического анализа с использованием 96-луночного планшета (Thermo Fischer Scientific, США, кат. № 1256604) была изготовлена тефлоновая рамка-вкладыш размером 210 × 297 × 17 мм с центральным прямоугольным вырезом 128 × 86 мм, помещаемая под крышкой офисного планшетного сканера формата А4.

В качестве аналитического сигнала использовали разность светлот цветовых каналов между лункой с аналитом и интактной лункой. Полученные цифровые изображения ячеек обрабатывали в программе *ImageJ* с использованием цветовой модели *RGB 24 bit* (8 бит на канал), в каждой лунке выделяли центральную область и получали 3 усредненных значения светлоты – по одному для каждого цветового RGB-канала. Выбор цветовых каналов осуществляли эмпирически.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для демонстрации преимуществ предложенного подхода были выбрано 5 препаратов группы нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) – салициловая кислота, ацетилсалициловая кислота, парацетамол, ибупрофен и ацеклофенак. Согласно описанной нами ранее методике [11], методом мультисенсорной цифровой цветометрии проанализировано 12 образцов различных серий каждого из препаратов – итого 60 образцов. Полученные цветометрические данные были обработаны методом PCA (алгоритм NIPALS – Nonlinear Iterative Partial Least Squares), получены матрицы счетов и нагрузок.

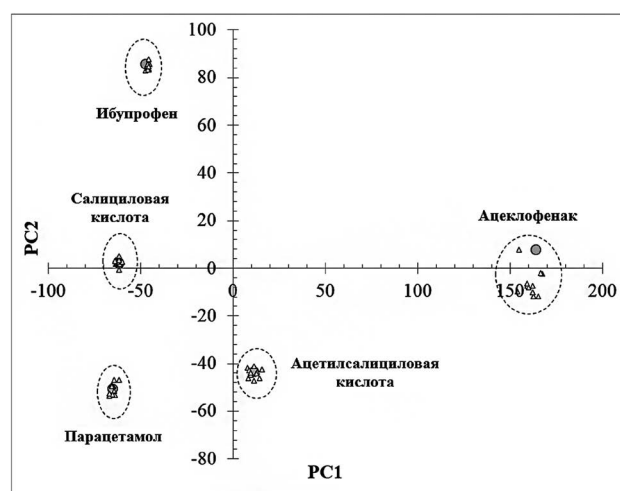
Значения PC1 и PC2 были рассчитаны по следующим формулам:

$$\begin{aligned}
 PC1 = & 0,06 \cdot \Delta R_1 - 0,27 \cdot \Delta G_1 - 0,13 \cdot \Delta B_1 + \\
 & + 0,06 \cdot \Delta R_2 + 0,19 \cdot \Delta G_2 + 0,19 \cdot \Delta B_2 - 0,13 \cdot \Delta R_3 + \\
 & + 0,01 \cdot \Delta G_3 - 0,22 \cdot \Delta B_3 - 0,06 \cdot \Delta R_4 + 0,28 \cdot \Delta G_4 + \\
 & + 0,28 \cdot \Delta B_4 - 0,28 \cdot \Delta R_5 - 0,13 \cdot \Delta G_5 + 0,28 \cdot \Delta B_5 - \\
 & - 0,25 \cdot \Delta R_6 - 0,19 \cdot \Delta G_6 - 0,26 \cdot \Delta B_6 + 0,24 \cdot \Delta R_7 + \\
 & + 0,2 \cdot \Delta G_7 + 0,08 \cdot \Delta B_7 + 0,21 \cdot \Delta R_8 - 0,24 \cdot \Delta G_8 + 0,24 \cdot \Delta B_8, \\
 PC2 = & 0,12 \cdot \Delta R_1 - 0,04 \cdot \Delta G_1 + 0,13 \cdot \Delta B_1 - 0,37 \cdot \Delta R_2 + \\
 & + 0,28 \cdot \Delta G_2 + 0,27 \cdot \Delta B_2 + 0,24 \cdot \Delta R_3 + 0,37 \cdot \Delta G_3 + \\
 & + 0,23 \cdot \Delta B_3 - 0,10 \cdot \Delta R_4 - 0,07 \cdot \Delta G_4 - 0,02 \cdot \Delta B_4 + \\
 & + 0,05 \cdot \Delta R_5 - 0,33 \cdot \Delta G_5 + 0,01 \cdot \Delta B_5 + 0,14 \cdot \Delta R_6 - \\
 & - 0,25 \cdot \Delta G_6 + 0,14 \cdot \Delta B_6 + 0,04 \cdot \Delta R_7 + 0,26 \cdot \Delta G_7 - \\
 & - 0,11 \cdot \Delta B_7 + 0,23 \cdot \Delta R_8 - 0,17 \cdot \Delta G_8 - 0,20 \cdot \Delta B_8.
 \end{aligned}$$

На рисунке 2 в виде точечной диаграммы представлены значения PC1 и PC2 для всех образцов.

Можно заметить, что точки, соответствующие образцам одного и того же препарата, формируют группы, в которых внутригрупповое расстояние в тысячи раз меньше межгруппового. Для идентификации лекарственных средств представленные данные могут быть кластеризованы с помощью плоских (неиерархических) и четких (непересекающихся) алгоритмов, например, алгоритма k-средних (число кластеров задают по числу анализируемых лекарственных препаратов).

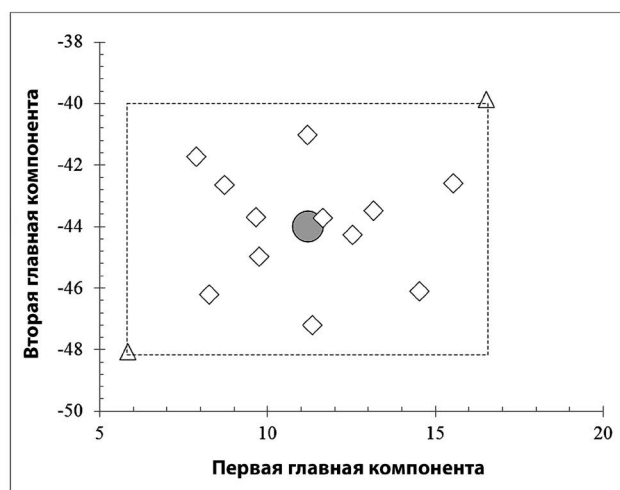
Однако для использования в химическом анализе цифровой цветометрии в комбинации с PCA NIPALS необходимо обозначить критерий отнесения анализируемого образца к конкретному лекарственному препарату. Рассмотрим возможный подход к решению данной задачи на примере обучающей выборки образцов ацетилсалициловой кислоты (рисунок 3). На первом этапе определяют геометрический центр обучающей выборки (обозначена на рисунке 3 ром-



**Рисунок 2.** Результаты обработки цветометрических данных для образцов НПВС методом PCA NIPALS. Круглые символы соответствуют данным для стандартных образцов, треугольные – для 12 анализируемых лекарственных препаратов

**Figure 2.** Results of processing colorimetric data for NSAID samples by PCA NIPALS. Round symbols correspond to the data for standard samples, triangular symbols correspond to 12 analyzed drugs

бами), затем – доверительный интервал ( $P = 0,95$ ) для величин PC1 и PC2. Таким образом, точки испытуемых образцов, попавшие в область доверительного интервала (обозначен на рисунке 3 серым кругом), с вероятностью 95 % соответствуют препарату ацетилсалициловой кислоты.



**Рисунок 3.** Оценка подлинности образцов препарата «Аспирин»

**Figure 3.** Evaluation of the authenticity of samples of the drug «Aspirin»

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование хемометрических алгоритмов для обработки результатов мультисенсорного цветометрического анализа позволяет задействовать в получении аналитической информации весь массив дан-



ных, а не только значения светлот отдельных каналов некоторых сенсоров. Метод главных компонент позволяет одновременно избавиться от шумовой составляющей цветометрического сигнала и выделить наиболее чувствительные для данного образца сенсоры. Предложенный в настоящей работе подход можно с успехом применять в качестве экспрессного и доступного способа оценки подлинности препаратов группы нестероидных противовоспалительных средств при проведении выборочного контроля качества лекарств.

## ЛИТЕРАТУРА

- Моногарова О. В., Чапленко А. А., Осолок К. В. Идентификация и определение левомицетина в лекарственных препаратах методом мультисенсорной цифровой цветометрии. *Вестник Московского университета. Серия 2: Химия*. 2020; 61(1).
- Рудакова Л. В., Васильева А. П., Шведов Г. И., Поплавская Е. В. Цифровые технологии для определения цветности и белизны лекарственных средств. *Фармацевтические технологии и упаковка*. 2012; 215(2): 38–40.
- Погоцкая А. А., Бузук Г. Н. Применение сканера и компьютерных программ цифровой обработки изображений для количественного определения алкалоидов в листьях макалей сердцевидной. *Вестник фармации*. 2009; 46(4): 32–38.
- Ершик О. А., Бузук Г. Н. Применение сканера и компьютерных программ цифровой обработки изображений для количественного определения фенольных соединений корневищ с корнями сабельника болотного. *Вестник фармации*. 2008; 42(4): 6–12.
- Апяри В. В., Горбунова М. В., Исаченко А. И., Дмитриенко С. Г., Золотов Ю. А. Использование бытовых цветорегистрирующих устройств в количественном химическом анализе. *Журнал аналитической химии*. 2017; 72(11): 963–977. Doi: 10.7868/S0044450217110019
- Моногарова О. В., Осолок К. В., Апяри В. В. Цветометрия в химическом анализе. *Журнал аналитической химии*. 2018; 73(11): 857–867. Doi: 10.1134/S0044450218110063
- Химченко С. В., Экспериандова Л. П. Цветометрия в инструментальном и визуальном тест-анализе. *Lambert Academic Publishing*. 2014: 220.
- Ушаков Е. Н., Алфимов М. В., Громов С. П. Принципы дизайна оптических молекулярных сенсоров и фотоуправляемых рецепторов на основе краун-эфиров. *Успехи химии*. 2008; 77 (1): 39–59.
- Kangas M. J., Wilson K. L., Burks L. M., Atwater J., Lukowicz R. M., Garver B., Mayer M., Havenridge S., Holmes A. E. An improved comparison of chemometric analysis for the identification of acids and bases with colorimetric sensor arrays. *International Journal of Chemistry*. 2018; 10: 36–55. Doi:10.5539/ijc.v10n2p36
- Feng L., Musto C. J., Kemling J. W., Lim S. H., Zhong W., Suslick K. S. Colorimetric sensor array for determination and identification of toxic industrial chemicals. *Analytical Chemistry*. 2010; 82(22): 9433–9440. Doi: 10.1021/ac1020886
- Monogarova O. V., Chaplenko A. A., Oskolok K. V. Multisensory digital colorimetry to identify and determination of active substances in drugs. *Sensors and Actuators, B: Chemical*. 2019; 299: 126909. DOI: 10.1016/j.snb.2019.126909.
- Pogotskaya A. A., Buzuk G. N. The use of a scanner and computer programs for digital image processing for the quantitative determination of alkaloids in the leaves of the cordata macalea. *Bulletin of pharmacy*. 2009; 46(4): 32–38 (in Belarus).
- Ershik O. A., Buzuk G. N. The use of a scanner and computer programs for digital image processing for the quantitative determination of phenolic compounds of rhizomes with roots of the marsh saber. *Bulletin of pharmacy*. 2008; 42(4): 6–12 (in Belarus).
- Apyari V. V., Gorbunova M. V., Isachenko A. I., Dmitrienko S. G., Zolotov Yu. A. Use of household color-recording devices in quantitative chemical analysis. *Journal of Analytical Chemistry*. 2017; 72(11): 963–977. Doi: 10.7868/S0044450217110019 (in Russ.).
- Monogarova O. V., Oskolok K. V., Apyari V. V. Colorimetry in chemical analysis. *Journal of Analytical Chemistry*. 2018; 73(11): 857–867. Doi: 10.1134/S0044450218110063 (in Russ.).
- Khimchenko S. V., Eksperiandova L. P. Colorimetry in instrumental and visual test analysis. *Lambert Academic Publishing*. 2014: 220 (in Russ.).
- Ushakov E. N., Alfimov M. V., Gromov S. P. Design principles of optical molecular sensors and photo-controlled receptors based on crown ethers. *The success of chemistry*. 2008; 77(1): 39–59 (in Russ.).
- Kangas M. J., Wilson K. L., Burks L. M., Atwater J., Lukowicz R. M., Garver B., Mayer M., Havenridge S., Holmes A. E. An improved comparison of chemometric analysis for the identification of acids and bases with colorimetric sensor arrays. *International Journal of Chemistry*. 2018; 10: 36–55. Doi:10.5539/ijc.v10n2p36
- Feng L., Musto C. J., Kemling J. W., Lim S. H., Zhong W., Suslick K. S. Colorimetric sensor array for determination and identification of toxic industrial chemicals. *Analytical Chemistry*. 2010; 82(22): 9433–9440. Doi: 10.1021/ac1020886
- Monogarova O. V., Chaplenko A. A., Oskolok K. V. Multisensory digital colorimetry to identify and determination of active substances in drugs. *Sensors and Actuators, B: Chemical*. 2019; 299: 126909. DOI: 10.1016/j.snb.2019.126909.

## REFERENCES

- Monogarova O. V., Chaplenko A. A., Oskolok K. V. Identification and determination of chloramphenicol in drugs by multisensor digital colorimetry. *Bulletin of Moscow University. Series 2: Chemistry*. 2020; 61(1) (in Russ.).
- Rudakova L. V., Vasilieva A. P., Shvedov G. I., Poplavskaya E. V. Digital technologies for determining the color and whiteness of drugs. *Pharmaceutical technology and packaging*. 2012; 215(2): 38–40 (in Russ.).